

3-Амино-2-метил-6-фтор-7-циклоалкилимино-3Н-хиназолин-4-оны – потенциальные ингибиторы ДНК-гиразы

Малых Н.А.,*^а Носова Э.В.,^а Липунова Г.Н.,^б Чарушин В.Н.^б

^а Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, 620002 Екатеринбург, ул. Мира 19. E-mail: emily74@rambler.ru

^б Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук, 620219 Екатеринбург, ул. С. Ковалевской 22. E-mail: lipunova@ios.uran.ru

Найден простой способ синтеза 7-циклоалкилимино-производных 3-амино-2-метил-6-фтор-3Н-хиназолин-4-онов из 4,5-дифторантраниловой кислоты. С помощью метода РСА было доказано, что реакция нуклеофильного замещения в 3-амино-6,7-дифтор-производном-2-метил-3Н-хиназоил-4-она протекает в позиции 7.



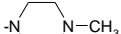
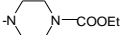
Введение

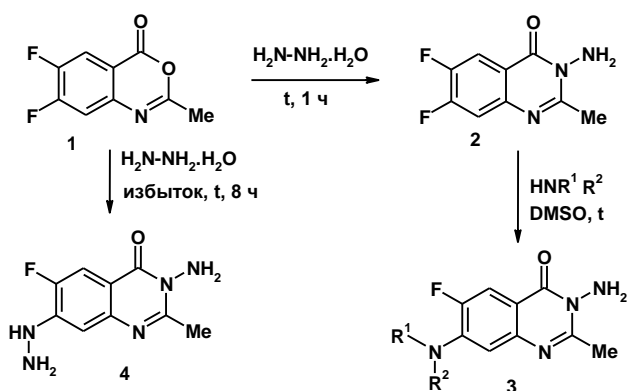
3-Амино-8-метил-6-фтор-7-циклоалкилиминохиназолин-2,4-дионы зарекомендовали себя в качестве высокоэффективных ингибиторов ДНК-гиразы [1].

Нуклеофильное замещение фтора является важным направлением модификации фторсодержащих хиназолин-4-онов [2], однако литературные данные по синтезу биологически активных соединений путем замены атома фтора в дифторхиназолинах ограничены [3,4,5,6], в основном они касаются замены атома фтора бензокольца [7].

Интерес к хиназолинам, содержащим один атом фтора и одну циклоалкилимино-группу в бензокольце вызван противоопухолевой активностью 2-арил-7-фтор-6-(4-метилпиперазин-1-ил)-4-(3Н)-хиназолин-4-она, полученного в 5 стадий из 4-фтор-2-нитро-5-(4-метилпиперазин-1-ил)анилина [8]. Ранее было исследовано только замещение F(7) на гидразино-группу в 6,7,8-трифторпроизводном 3-амино-2-метилхиназолин-4-она [9], замещение F(7) в 6,7-дифтор-2-метилхиназолин-4-он не было изучено.

Таблица 1 Спектральные характеристики 7- циклоалкилимино-замещенных 3-амино-2-метил-6-фтор-3Н-хиназолин-4-онов **3,4 а-г**

| Соединение | R | Спектр ЯМР ^1H | | | | | Спектр ЯМР ^{19}F | Масс-спектр m/z |
|------------|---|-------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|--|----------------------------|-------------------------|
| | | NH_2 уш.с. | CH_3 в пол. 2, с. | H-5 | H-8 | Заместитель в пол. 7 | | |
| 4 | $-\text{NH}-\text{NH}_2$ | 5,54 | 2,53 | 7,46 д ^3J 12,0 | 7,07 д ^4J 8,0 | 4,12 уш.с (NH_2), 7,37 уш.с (NH) | -135,30 м. | 224 [M+H] $^+$ (100) |
| 3 а |  | 5,65 | 2,57 | 7,62 д ^3J 13,1 | 7,01 д ^4J 8,0 | 3,14 м ($\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3,80 ($\text{O}(\text{CH}_2)_2$) | -123,35 м. | 279 [M+H] $^+$ (100) |
| 3 б |  | 5,61 | 2,54 | 7,57 д ^3J 13,0 | 6,95 д ^4J 8,1 | 0,97 д (CH_3), 1,12 м (CH), 1,68 м (CH), 1,77 м (CH), 1,83 м (CH_2), 2,44 м (CH), 2,73 м (CH), 3,49 м (CH_2) | -123,01 м. | 291 [M+H] $^+$ (100) |
| 3 в |  | 5,62 | 2,55 | 7,59 д ^3J 13,1 | 6,97 д ^4J 8,0 | 2,27 с (CH_3), 2,54 м ($\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3,20 м ($\text{N}(\text{CH}_2)_2$) | -122,98 м. | 292 [M+H] $^+$ (100) |
| 3 г |  | 5,64 | 2,56 | 7,63 д ^3J 12,8 | 7,02 д ^4J 7,9 | 1,26 т (CH_3), 3,16 м ($\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3,58 м ($\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 4,09 кв (OCH_2) | -123,36 м. | 350 [M+H] $^+$ (100) |



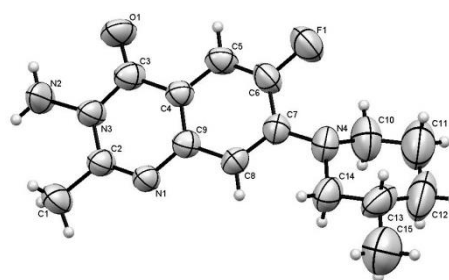
3: NR^1R^2 = морфолин-4-ил (а),

3-метилпиперидин-1-ил (б),

4-метилпиперазин-1-ил (в),

4-этоксикарбонилпиперазин-1-ил (г).

Схема 1 Синтез 3-амино-2-метил-6-фтор-7-циклоалкилимино-3Н-хиназолин-4-онов

**Рисунок 1** Структура молекулы хиназолинона **3б**

Результаты и обсуждение

В данной работе определены оптимальные условия образования

гидразинопроводного 4, что открывает новые возможности синтеза биологически активных соединений ряда фторсодержащих хиназолинов.

Замещение атома фтора в 3-амино-2-метил-6,7-дифтор-3Н-хиназолин-4-оне 2 на остатки циклоалкилиминов протекает при кипячении в ДМСО с высокими выходами.

Строение новых фторсодержащих хиназолинов 3, 4 подтверждено данными ЯМР ^1H , ^{19}F и масс-спектров. В спектрах ЯМР ^1H хиназолинов 3а-г проявляются дублеты протонов Н(5) и Н(8) с характерными константами спин-спинового взаимодействия $3J[\text{H}(5), \text{F}(6)]$ 12.8-13.1 и $4J[\text{H}(8), \text{F}(6)]$ 7.9-8.1 Гц. Поскольку при замещении атома F(6) в спектре ЯМР ^1H продукта проявлялись бы дублеты с близкими константами $3J[\text{H}(8), \text{F}(7)]$ и $4J[\text{H}(5), \text{F}(7)]$, данных спектроскопии ЯМР ^1H и ^{19}F недостаточно, чтобы установить, какой из двух атомов фтора замещается.

С помощью метода РСА было доказано, что реакция нуклеофильного замещения в 6,7-дифторпроизводных 3-амино-2-метил-3Н-хиназолин-4-онов протекает в положение 7.

Библиографический список

- 1 Hutchings K.M., Tran T.P., Ellsworth E.L., et al. Synthesis and antibacterial activity of the C-7 side chain of 3-aminoquinazolinones // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008. V. 18. № 18. p. 5087-5090.
- 2 Лаева А.А., Носова Э.В., Липунова Г.Н. и др. Синтез фторсодержащих хиназолин-4-онов на основе 1,3-бензоксазин-4-онов // *Журн. Органич. химии.* 2009. Т. 45. № 6. с. 925-932.
- 3 R.S. Boyce, N. Aurrecoechea, D. Chu, A. Smith. WO 99818 (2004).
- 4 T.P. Tran, E.L. Ellsworth, M.A. Stier, J.M. Domagala, H.D.H. Showalter, S.J. Gracheck, M.A. Shapiro, T.E. Joannides, R. Singh, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 14 (2004) 4405-4409.
- 5 R.J. Sciotti, J.T. Starr. WO 26153 (2005).
6. E.L. Ellsworth, K.M. Hutchings, T.D. Kuss, S.A. Powell, R.J. Sciotti, J.T. Starr, S.T. Murphy, T.P. Tran. WO 26154 (2005).
7. P. Ballard, R.H. Bradbury, L.F.A. Hennequin, D.M. Hickinson, P.D. Johnson, J.G. Kettle, T. Klinowska, R. Morgentin, D.J. Ogilvie, A. Olivier, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 15 (2005) 4226-4229.
8. R.J. Abdel-Jalil, H.M. Aldocum, M.T. Ayoub, *Heterocycles* 65 (2005) 2061-2070.
9. A.A. Laeva, E.V. Nosova, G.N. Lipunova, A.V. Golovchenko, N.Yu. Adonin, V.N. Parmon, V. N. Charushin, *Rus. J. Org. Chem.* 45 (2009) 913-920.